



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
**Dipartimento Politiche Antidroga**

# **GAMBLING**

**Evidenze dalle  
NEUROSCIENZE**

**G. Serpelloni 2013**



Coordinamento Nazionale Dipendenze



**Giovanni Serpelloni – M.D.**  
**Head Antidrug Policy Department**

[g.serpelloni@governo.it](mailto:g.serpelloni@governo.it)





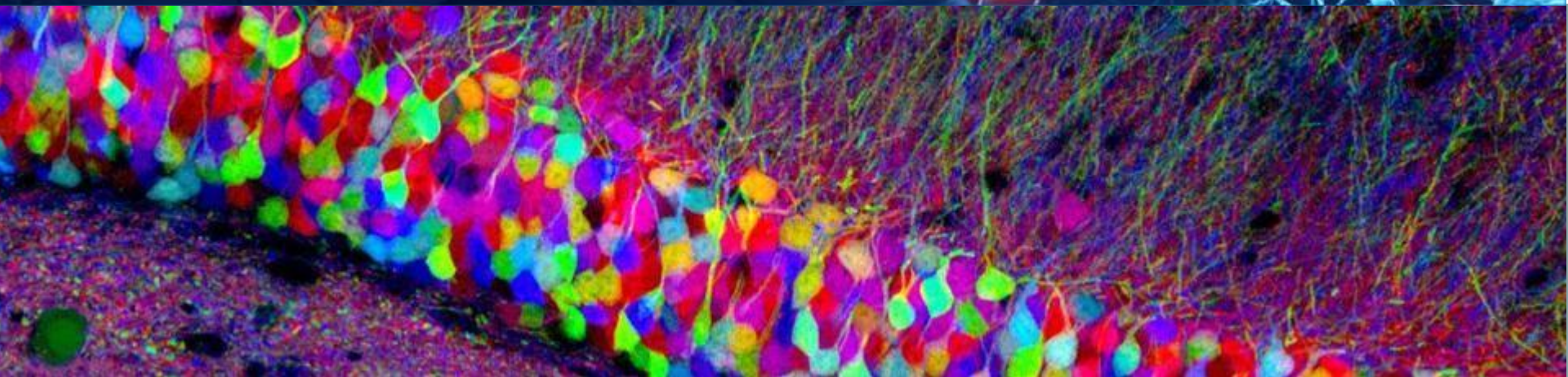
# NEUROSCIENZE e DIPENDENZE



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
Ministero per la Cooperazione Internazionale e l'Integrazione  
Dipartimento Politiche Antidroga



Regione del Veneto - Azienda ULSS 20  
Dipartimento delle Dipendenze



3° Congresso internazionale

## **ADDICTION:** new evidences from Neuroimaging and Brain Stimulation





# NEUROSCIENZE e DIPENDENZE

Presidenza del Consiglio dei Ministri  
Dipartimento Politiche Antidroga

Regione del Veneto - Azienda ULSS 20  
Dipartimento delle Dipendenze

Home | News | Links | Contatti |

Link

**Le neuroscienze**

**Neuroscienze e dipendenze**

**Tecniche di indagine**

**Ricerca scientifica**

**Giovanni Serpelloni**  
Capo Dipartimento Politiche Antidroga,  
Presidenza del Consiglio dei Ministri

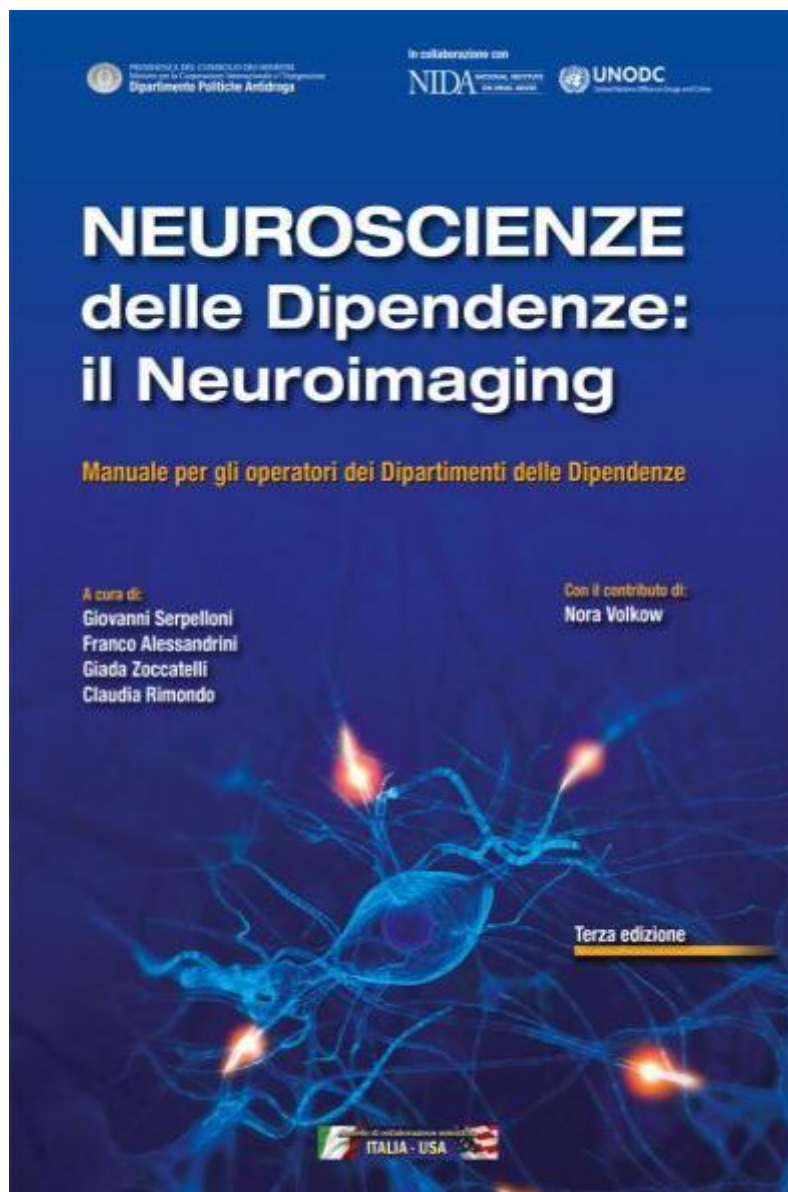
**Nora Volkow**  
Direttore National Institute  
on Drug Abuse

Nell'ambito dell'accordo internazionale di collaborazione scientifica tra il Dipartimento Politiche Antidroga, della Presidenza del Consiglio dei Ministri e il National Institute on Drug Abuse (NIDA) degli Stati Uniti siglato a Roma nel luglio del 2011, è stato definito un obiettivo che riguarda la promozione e la realizzazione di studi e ricerche applicate nel settore delle neuroscienze delle dipendenze, ed in particolare del neuroimaging.

A tale scopo, il Dipartimento Politiche Antidroga, in collaborazione con il NIDA, l'United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) ed il Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 di Verona, ha organizzato un convegno internazionale che ha l'obiettivo di offrire ai professionisti che operano nell'ambito delle dipendenze, sia dei servizi pubblici che del privato sociale, e ai ricercatori che lavorano nell'ambito universitario, informazioni scientifiche sul ruolo del neuroimaging delle dipendenze nella pratica diagnostica e clinica e quali possibili prospettive tali evidenze possano comportare per il trattamento delle dipendenze.

© 2012 Dipartimento Politiche Antidroga,  
Presidenza del Consiglio dei Ministri

Si ringrazia  
**EIHP**  
EUROPEAN INSTITUTE  
in HEALTH PROMOTION





## **Gambling problematico e Gambling patologico: evidenze scientifiche**

# **NEURO-FISIOPATOLOGIA**





ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**SciVerse ScienceDirect**

Current Opinion in

**Neurobiology**

## **Un approccio neurocognitivo alla comprensione della neurobiologia della dipendenza**

Xavier Noël<sup>1</sup>, Damien Brevers<sup>1</sup> and Antoine Bechara<sup>2</sup>

Recenti nozioni sulla dipendenza da sostanze (ad esempio la cocaina) e da non sostanze (ad esempio il gioco d'azzardo) mostrano come questi comportamenti siano il prodotto di uno squilibrio tra tre sistemi neurali, separati ma interagenti: uno impulsivo, largamente dipendente dall'amigdala-striato, il sistema neurale che favorisce i comportamenti automatici, abituali e quelli principali; uno riflessivo, dipendente principalmente dalla corteccia prefrontale, sistema neurale per il processo decisionale, per la previsione delle future conseguenze di un comportamento e il controllo inibitorio; e l'insula che integra gli stati di interocezione nelle sensazioni coscienti e nel processo decisionale che sono coinvolti nel rischio dell'incerto e nella ricompensa. Questo tipo di gestione dei processi decisionali (cioè le conseguenze della priorità a breve termine di una opzione decisionale) porta a più elevato rischio di dipendenza e di ricaduta.

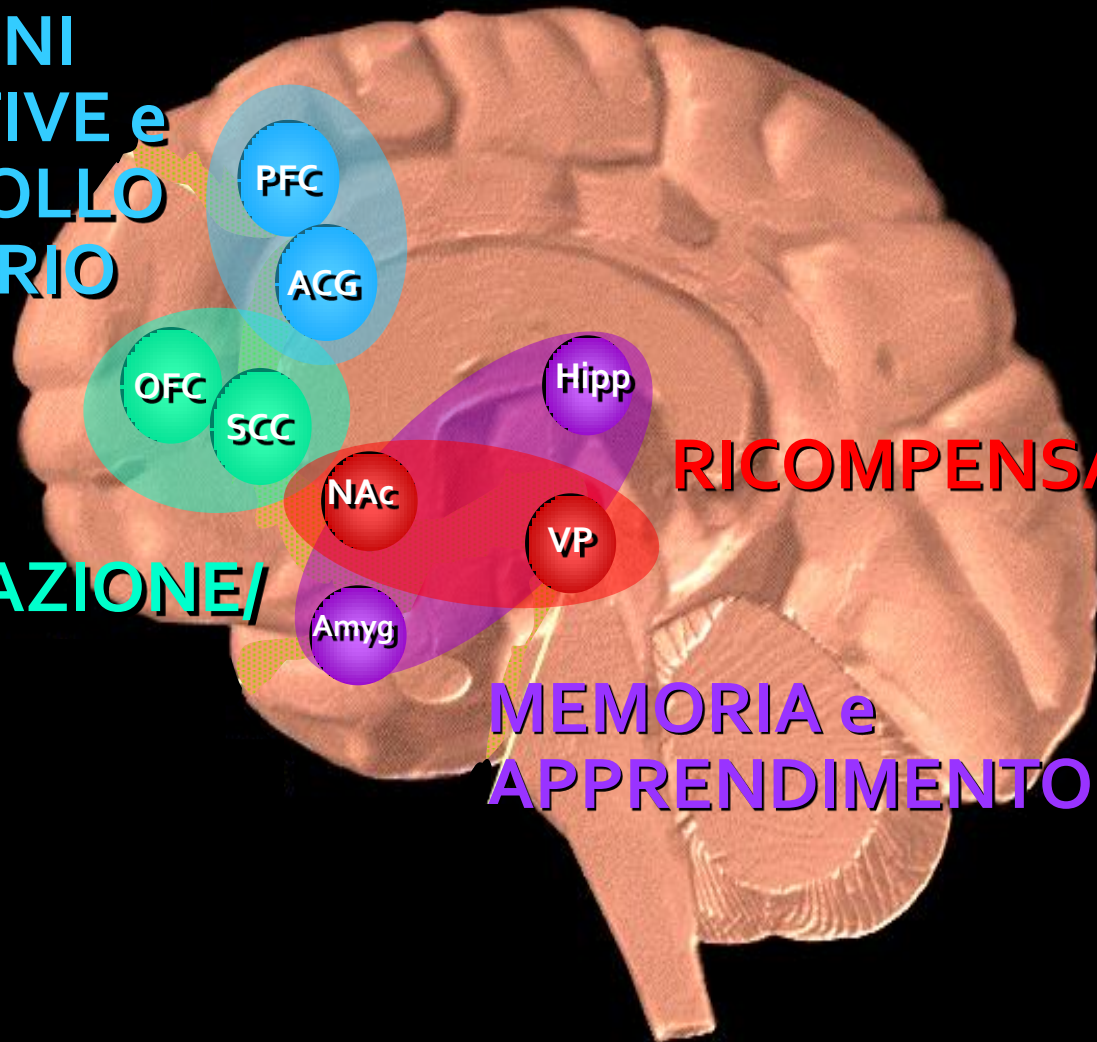
# Circuiti coinvolti nell'abuso di droghe e nelle dipendenze

FUNZIONI  
ESECUTIVE e  
CONTROLLO  
INIBITORIO

MOTIVAZIONE/  
DRIVE

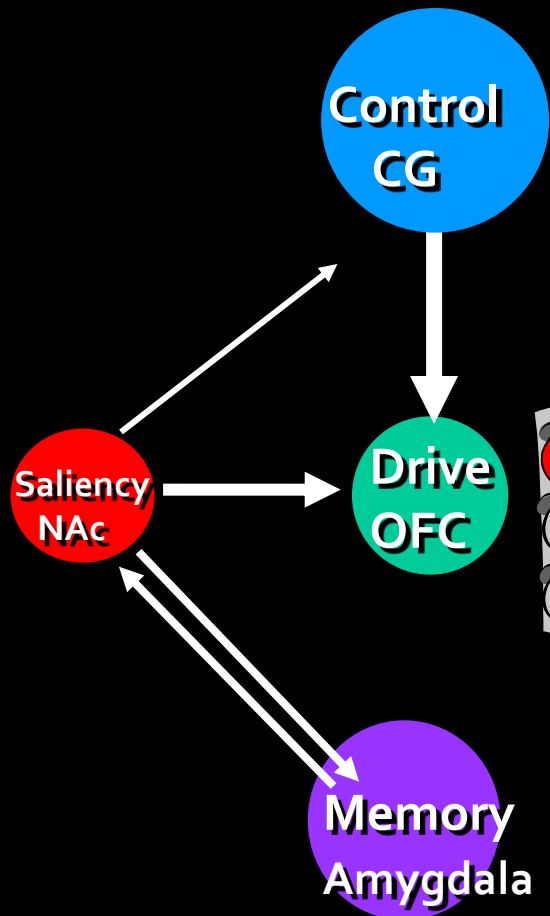
RICOMPENSA

MEMORIA e  
APPRENDIMENTO

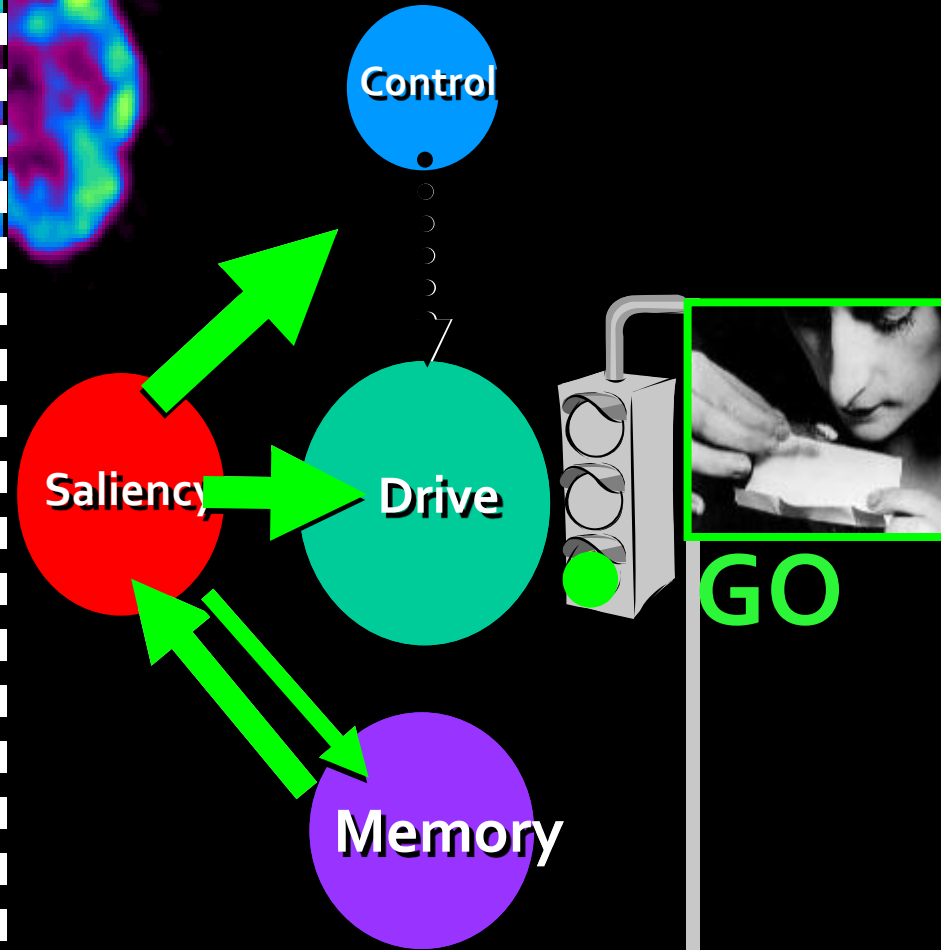


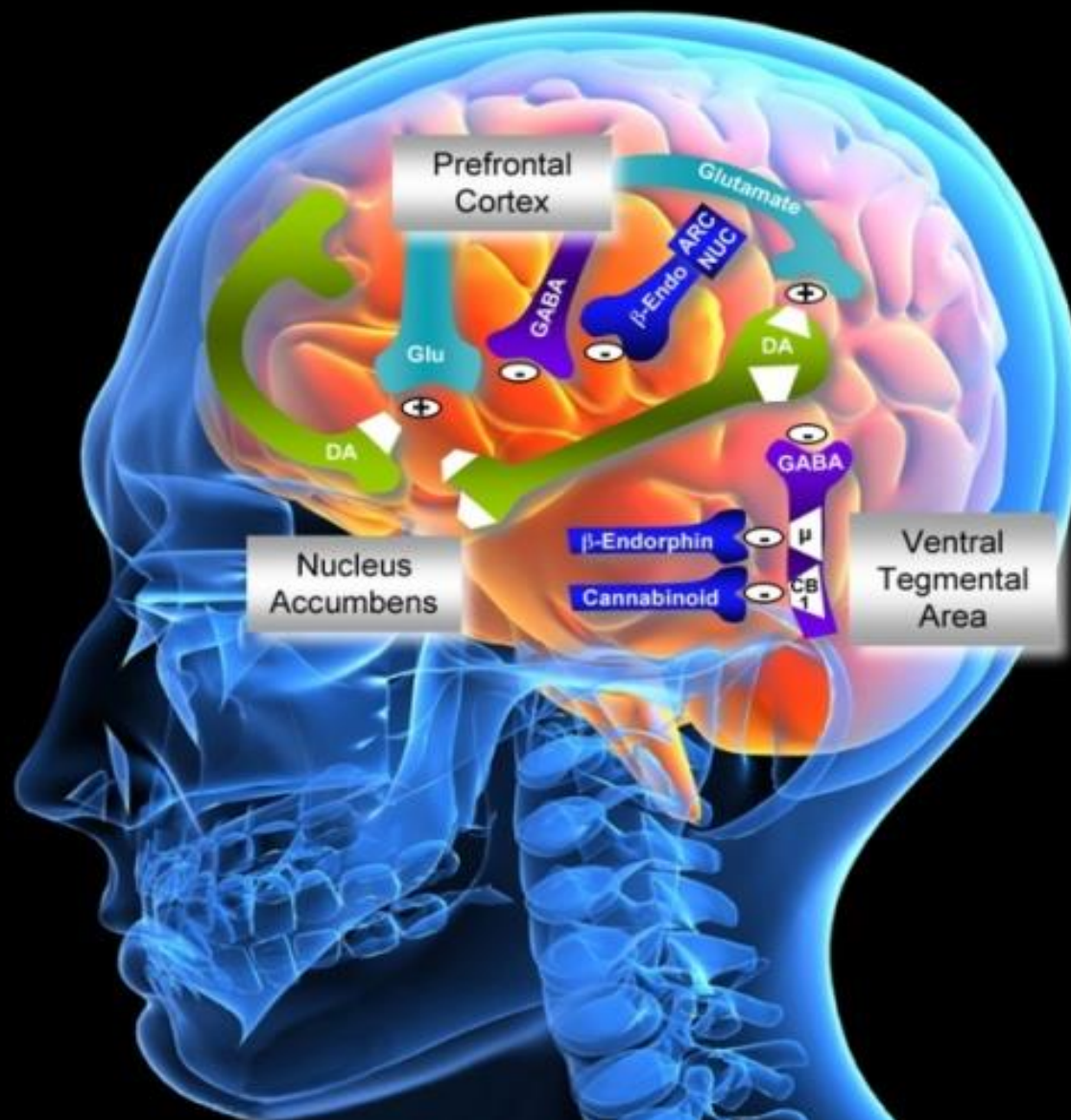


# Cervello non dipendente



# Cervello dipendente

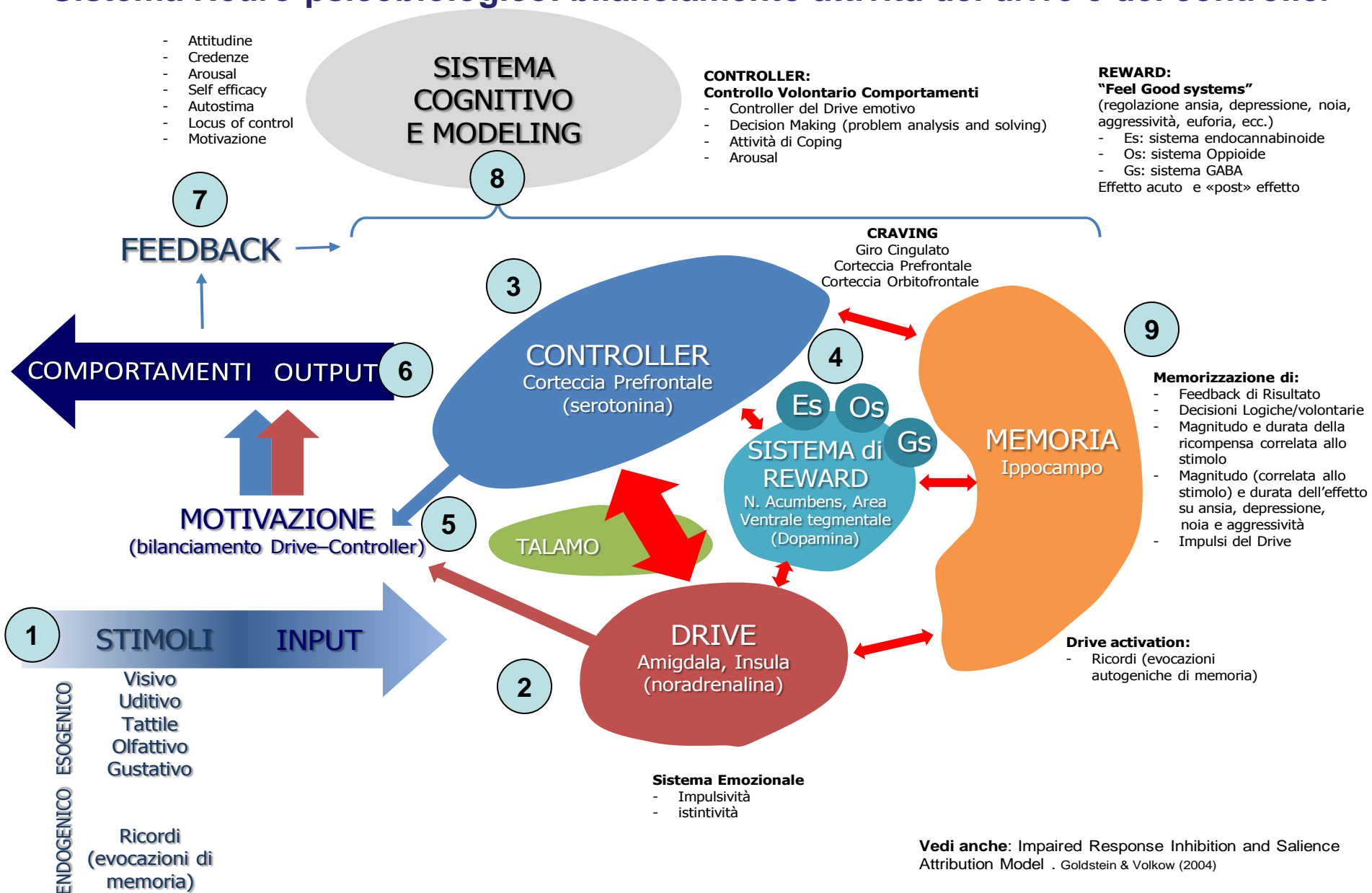


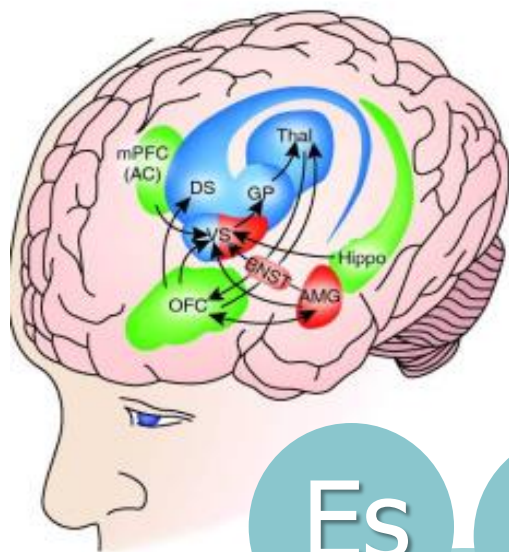






# Sistema Neuro-psicobiologico: bilanciamento attività del drive e del controller





Es

Os

Gs

## SISTEMA DI RICOMPENSA

N. Acumbens, Ventrare  
area tegmentale  
(Dopamina)

## REWARD : «Feel Good» systems

Risposta allo stress e la regolazione di:

- Ansia
- depressione
- Boredom
- Aggressività
- Euforia

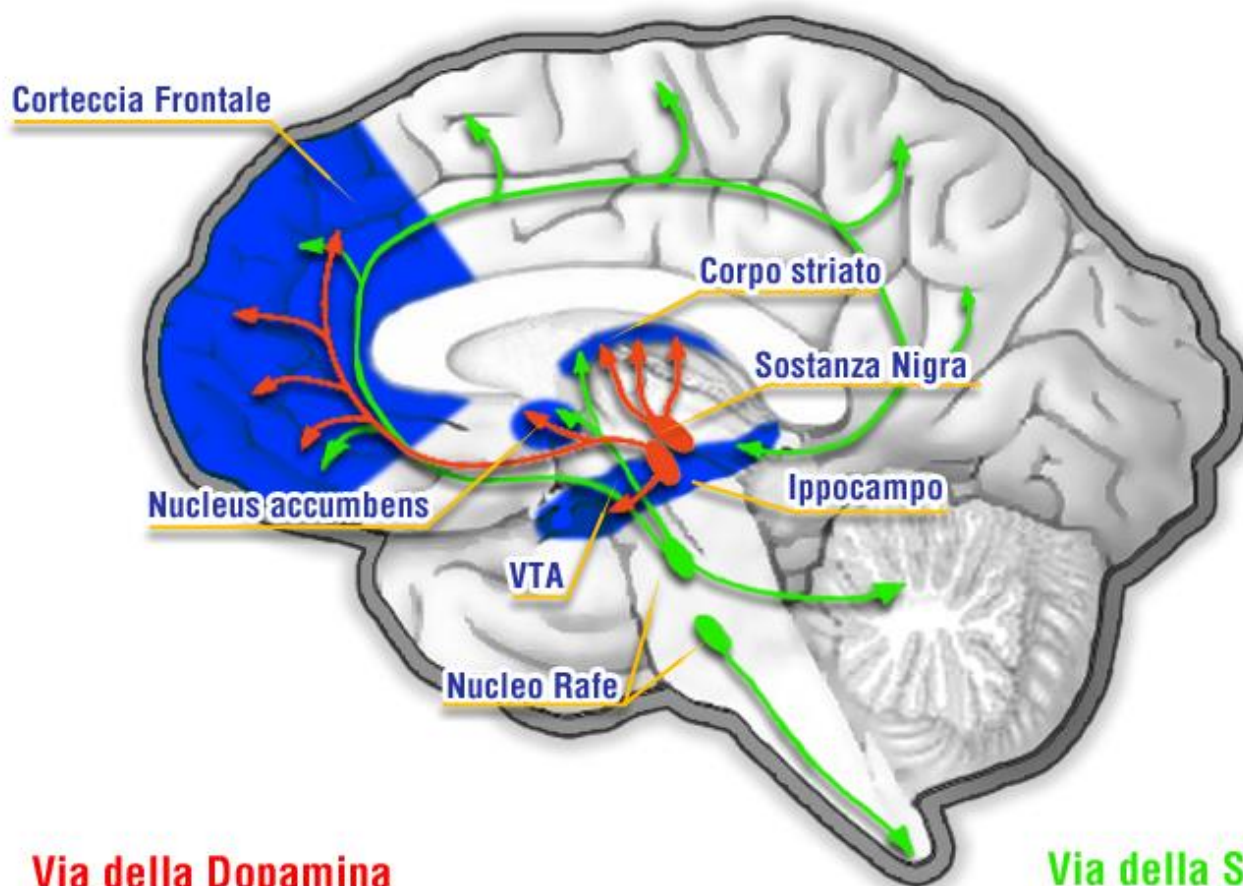
Es: sistema endocannabinoide

Os: Sistema di oppioidi

GS: sistema GABA

Effetto ricompensa acuta ed effetto  
"post" (ricordo a medio periodo)





## Via della Dopamina

### Funzioni:

- Ricompensa (motivazione)
- Piacere, euforia
- Funzione motoria (messa a punto)
- Compulsione
- Perseverazione

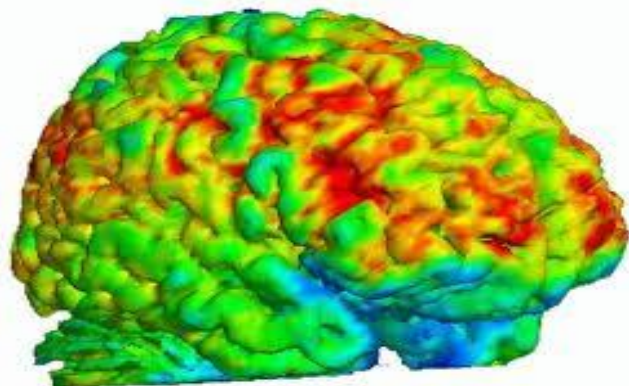
## Via della Serotonina

### Funzioni:

- Umore
- Processi di memoria
- Sonno
- Cognizione
- Autocontrollo



# Basi neurobiologiche del G.A.P.



PRINCIPALI SISTEMI  
NEUROBIOLOGICI  
coinvolti

Amigdala  
estesa

Corteccia  
prefrontale

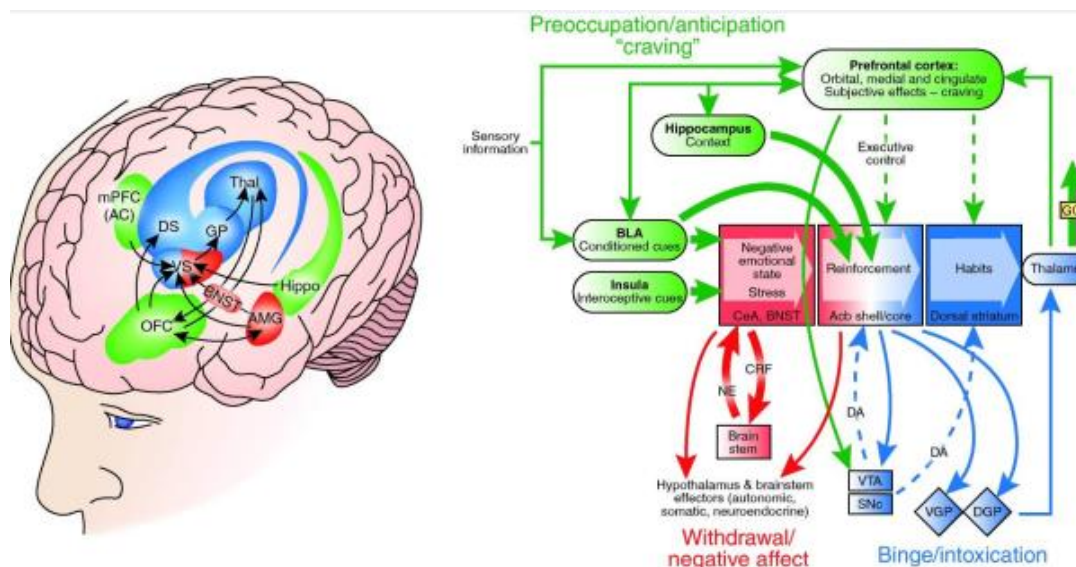
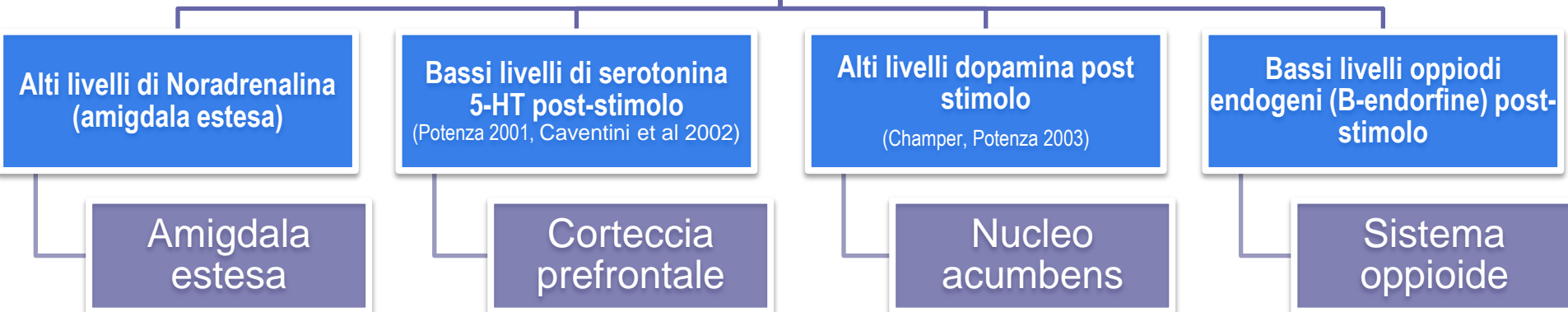
Nucleo  
acumbens

Sistema  
oppioide



# Basi neurobiologiche del G.A.P.-1

## Coinvolgimento dei sistemi di produzione, alterazione e rilascio





## Coinvolgimento dei sistemi di produzione alterazione e rilascio

### Alti livelli di Noradrenalina

Intensificazione di:

Sollecitazione

Eccitazione

Ricerca di sensazioni forti (novelty seeking)

**Amigdala estesa**

### Bassi livelli di serotonina 5-HT post-stimolo (Potenza 2001)

Disturbi del controllo degli impulsi (alti livelli di impulsi)  
(Joustsa 2012)

**Corteccia prefrontale**

### Alti livelli dopamina post stimolo (Champer, Potenza 2003)

Maggior effetto gratificante derivante dal gioco rispetto ad altri stimoli

Alterazione dei recettori D2  
(Winstannley et al 2011)

Riduzione densità recettori D1 in striato inferiore  
(Takahashi et al 2010)

**Nucleo acumbens**

### Bassi livelli oppioidi endogeni (B-endorfine) post-stimolo

Carenza, regolazione sollecitazione sistema dopaminergico delle b-Endorfine

Ricompensa, Piacere, Sofferenza

Basso stimolo del sistema  $\mu$ -oppioidi

**Sistema oppioide**

**Influenza sulla personalità e sui comportamenti G.A.P.**

(Roy et al. 1989, Pallanti et al. 2006)



# G.A.P. Genetica molecolare

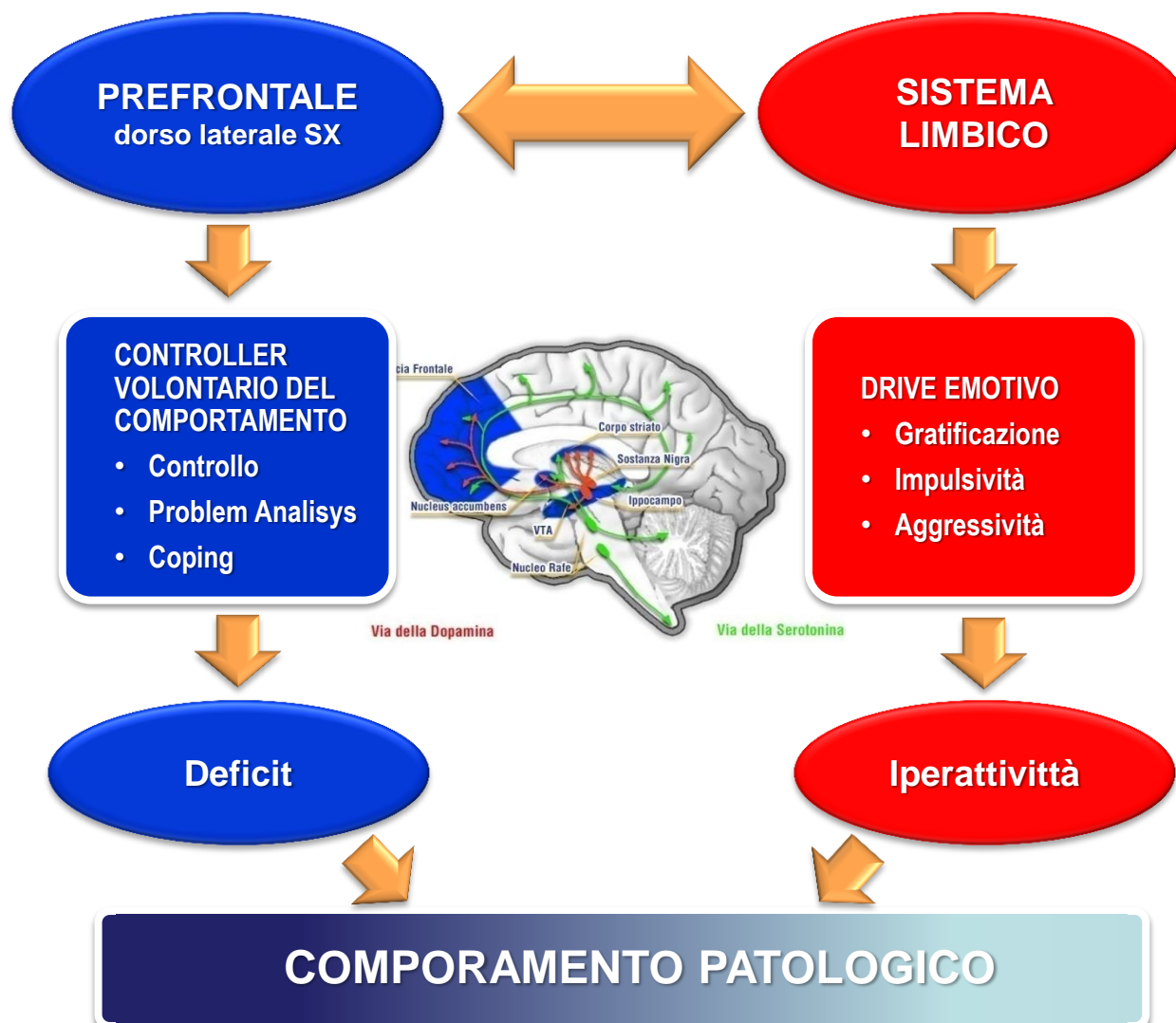
## Correlazioni importanti con vari geni

Geni	Alterazioni neurobiologiche	Conseguenze
SLC64A Gene trasportatore 5-HT	Abbassamento attività serotoninergica	Comportamenti impulsivi e compulsivi
D2A1 – Allele Faq – A1 Gene recettore Dopamina D2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterazione sistema dopaminergico</li> <li>• Maggior presenza = Maggior gravità del GAP (Noble 2000)</li> </ul>	Comportamenti impulsivi e compulsivi
DRD4 Gene recettore dopamina	Alterazioni sistema dopaminergico (Ibanez 2003)	Comportamenti impulsivi e compulsivi
DRD1 Gene recettore dopamina D1	Alterazioni sistema dopaminergico (Ibanez 2003)	Comportamenti impulsivi e compulsivi
DRD2	Alterazioni sistema dopaminergico (Ibanez 2003)	Comportamenti impulsivi e compulsivi
DAT1 Gene trasportatore dopamina	Alterazioni sistema dopaminergico (Ibanez 2003)	Comportamenti impulsivi e compulsivi
TPM Gene triptofano	Alterazioni sistema dopaminergico (Ibanez 2003)	Comportamenti impulsivi e compulsivi
ADMA2C Gene recettore	Alterazioni sistema dopaminergico (Ibanez 2003)	Comportamenti impulsivi e compulsivi
NMDA1	Alterazioni sistema dopaminergico (Ibanez 2003)	Comportamenti impulsivi e compulsivi
PS1 Gene PS1	Alterazioni sistema dopaminergico (Ibanez 2003)	Comportamenti impulsivi e compulsivi



# Alterazioni strutturali e funzionali

## Alterazioni neurobiologiche + alterazioni cognitive





Article

## L'assunzione di rischi e il sistema di ricompensa adolescenziale: un potenziale legame comune per l'abuso di sostanze

Sophia Schneider

Jan Peters, Ph.D.

Uli Bromberg

Stefanie Brassen, Ph.D.

Stephan F. Miedl, Ph.D.

Tobias Banaschewski, M.D.

Gareth J. Barker, Ph.D.

Patricia Conrod, Ph.D.

Herta Flor, M.D.

Hugh Garavan, Ph.D.

Andreas Heinz, M.D.

Bernd Ittermann, Ph.D.

Mark Lathrop, Ph.D.

Eva Loth, Ph.D.

Karl Mann, M.D., Ph.D.

Jean-Luc Martinot, M.D., Ph.D.

Frauke Nees, Ph.D.

Tomas Paus, M.D., Ph.D.

Marcella Rietschel, M.D.

Trevor W. Robbins, Ph.D.

Michael N. Smolka, M.D.

Rainer Spanagel, Ph.D.

Andreas Ströhle, M.D.

Maren Struve, Ph.D.

Gunter Schumann, M.D.

Christian Büchel, M.D.

The IMAGEN Consortium

**OBIETTIVO:** L'aumento di un comportamento con predisposizione all'assunzione di rischi è stato associato alla dipendenza, un disturbo legato anche ad anomalie nel trattamento ricompensa. In particolare, una risposta attenuata delle aree correlate alla ricompensa (ad esempio, lo striato ventrale) in assenza di uso di sostanze riferimenti di ricompensa è stata riportata in dipendenza. Una domanda senza risposta è se l'assunzione di rischi preferenza è associato con l'elaborazione di ricompensa striatale in assenza di abuso di sostanze.

**METODO:** Funzionale e strutturale. La risonanza magnetica è stata eseguita su 266 adolescenti sani, su 31 di loro è stato segnalato l'uso di sostanze potenzialmente problematiche. Sono stati misurati l'attivazione durante la ricompensa attesa (con il compito di ritardo incentivo monetario) e la densità di materia grigia. L'assunzione di rischi di polarizzazione è stata valutata dal Cambridge Gamble Task.

**RISULTATI:** Con l'aumento di rischi di polarizzazione, lo striato ventrale ha mostrato una ridotta attivazione bilaterale durante la ricompensa anticipata. La morfometria voxel-based ha mostrato che è stato anche associata una maggiore polarizzazione di assunzione di rischio, parzialmente mediata dalla minore densità di materia grigia nella stessa struttura. Una diminuzione è stata osservata anche con l'esclusione di soggetti che non utilizzavano alcuna sostanza. Il gruppo di soggetti con uso abituale di sostanze potenzialmente problematiche mostrato una predisposizione maggiore all'assunzione di rischi e minore attivazione dello striato rispetto agli altri soggetti del campione principale.

**CONCLUSIONI:** L'assunzione di rischi e le proprietà funzionali e strutturali del sistema di ricompensa negli adolescenti sono fortemente legati ad una possibile insorgenza di abuso di sostanze, enfatizzando il loro potenziale ruolo nella predisposizione per l'abuso di droga.

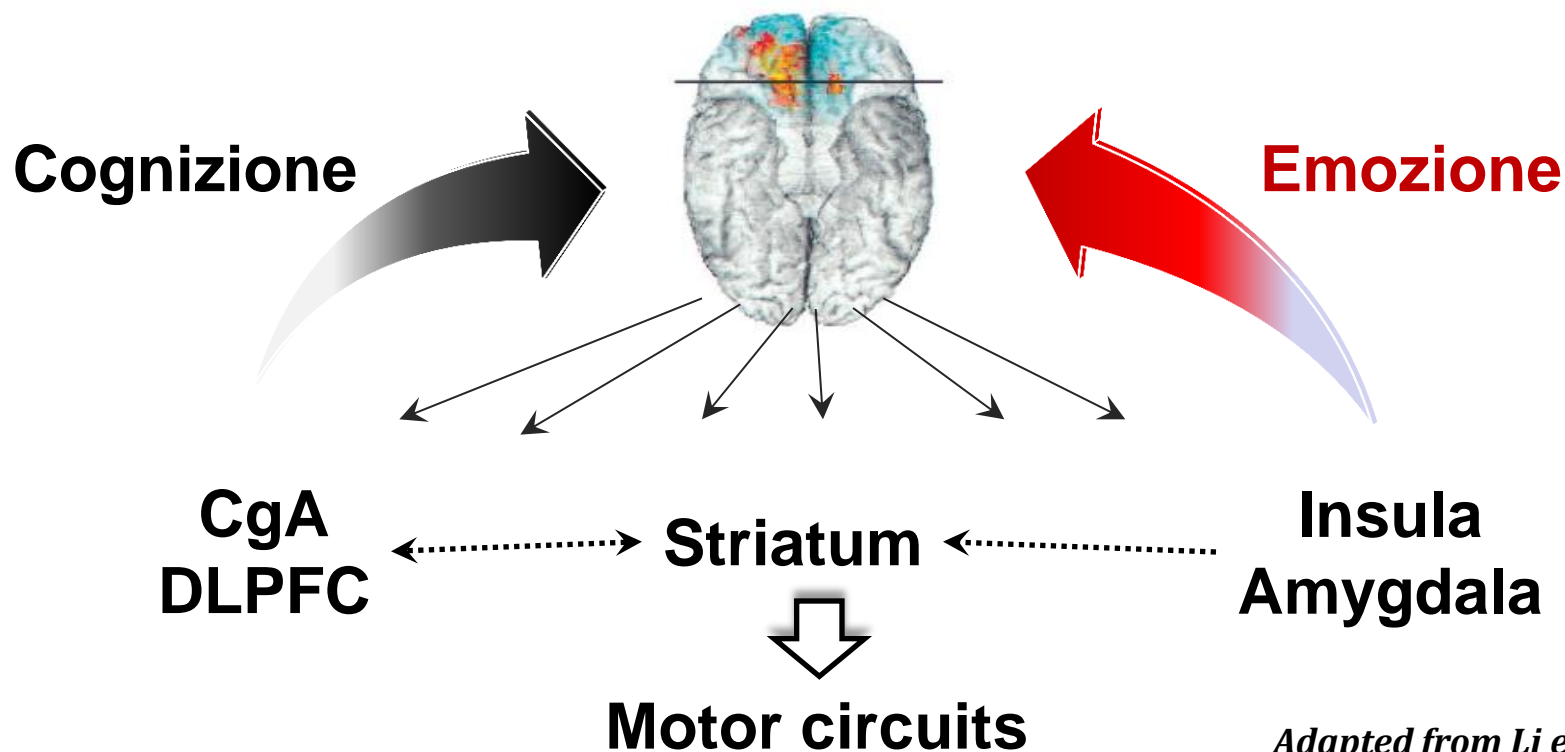
(Am J Psychiatry 2012; 169:39-46)



# Decision-making & neural network

## Integrazione

OFC/VmPFC

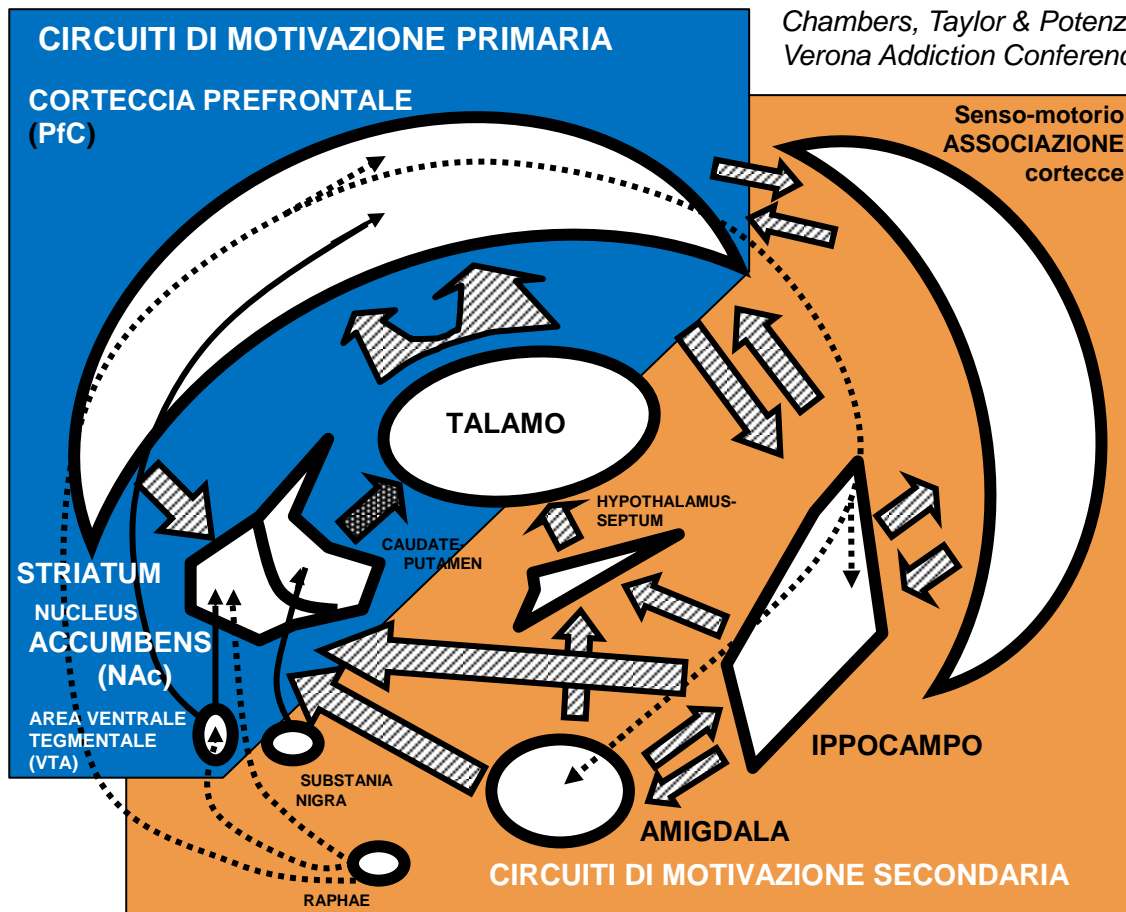


*Adapted from Li et al, 2010*

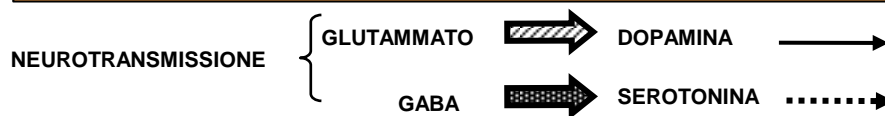




# Sistema motivazionale



Chambers, Taylor & Potenza, *Am J Psychiatry*, 2003  
Verona Addiction Conference, June 8, 2010



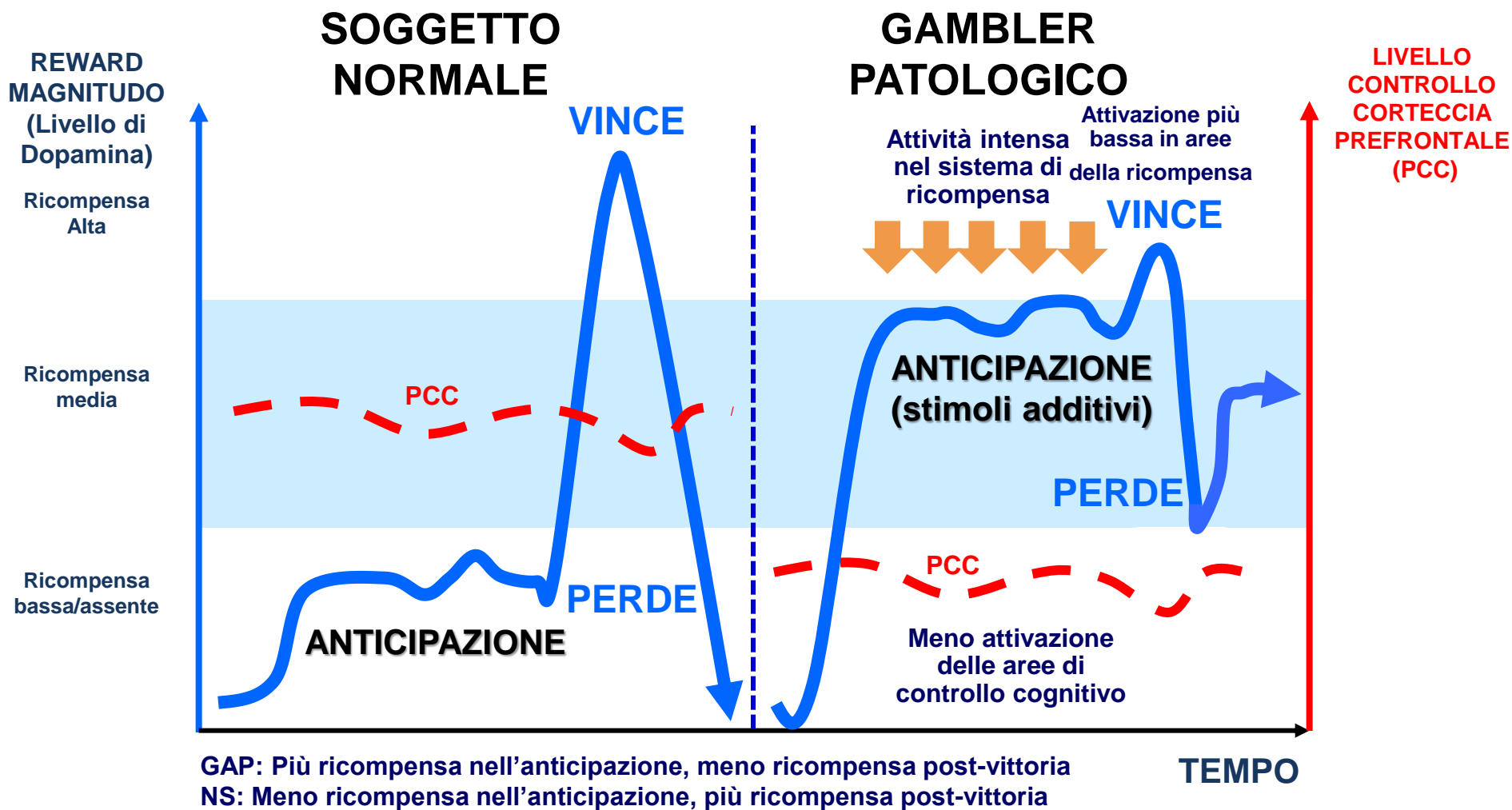
PERCORSO CORTICO-STRIATO-TALAMO-CORTICALE



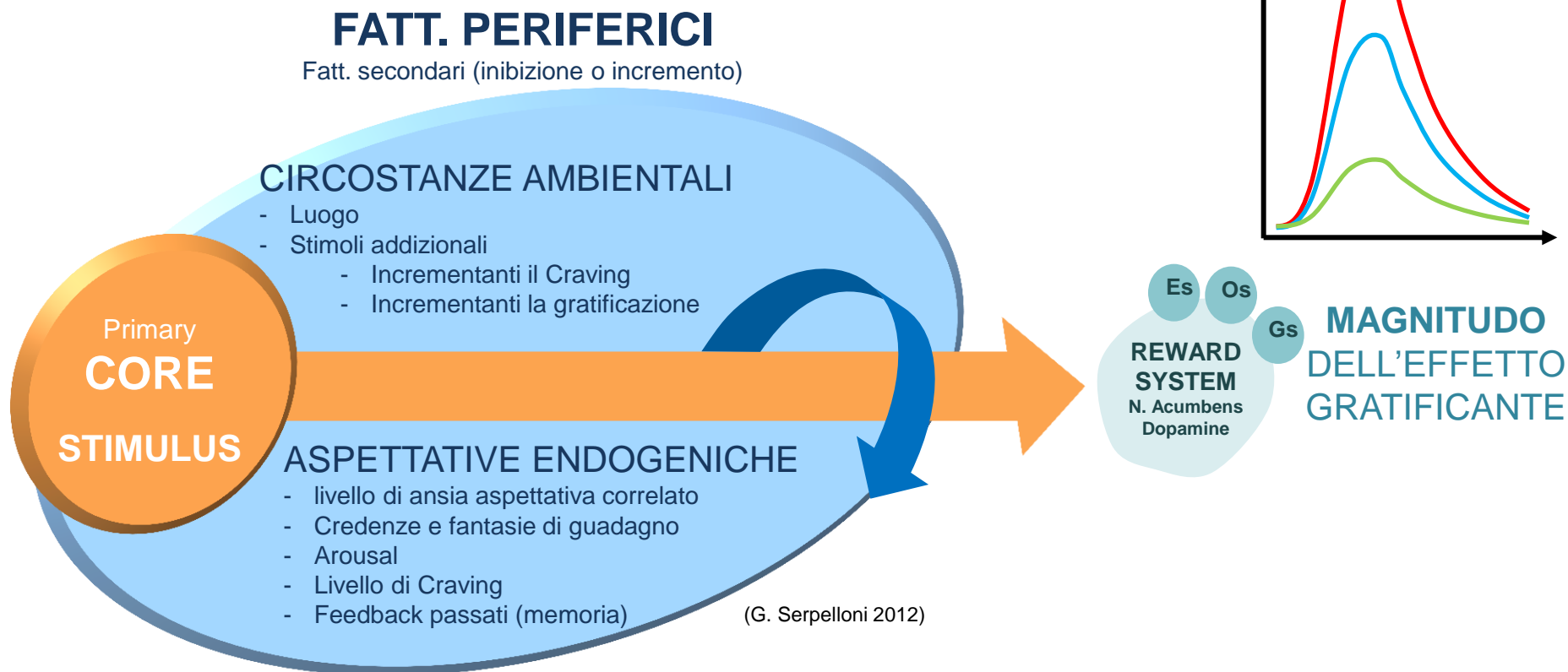


# Tempo di gioco e differente risposta di gratificazione

( Clark, Lawrence, Astley-Jones, Gray, 2009 – modificato G. Serpelloni 2012)



# Componenti dello stimolo e magnitudo della ricompensa



**UGUALE STIMOLO MA DIFFERENTI FATT. PERIFERICI = DIFFERENTE MAGNITUDO**



# GAP: Minor soddisfazione da ricompensa/vincita

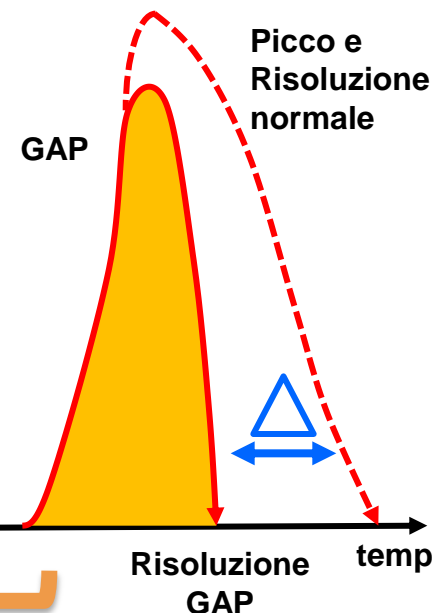
(Perty e Casarella 1999)

**G.A.P.**

**Dipendenza da sostanze**

- Più rapida risoluzione della soddisfazione da ricompensa (rispetto alla popolazione non vulnerabile)
- Minor durata della soddisfazione derivata dalle ricompense

Effetto gratificante post vincita



**Ricerca di nuovi e ripetuti stimoli gratificanti nell'immediato**



# Gli stimoli addittivi sono nell'anticipazione

Luke Clark<sup>1,\*</sup>, Andrew J. Lawrence<sup>1</sup>, Frances Astley-Jones<sup>1</sup>, and Nicola Gray<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Behavioural and Clinical Neuroscience Institute, Department of Experimental Psychology, University of Cambridge, CB2 3EB Cambridge, UK.*

1

Durante  
l'aspettativa  
della vittoria

Attività più  
intensa nel  
sistema di  
ricompensa

2

Dopo la  
vittoria

Attivazione più  
bassa nelle aree  
della ricompensa

3

Durante il  
gioco

Minor attivazione  
delle aree di  
controllo  
cognitivo

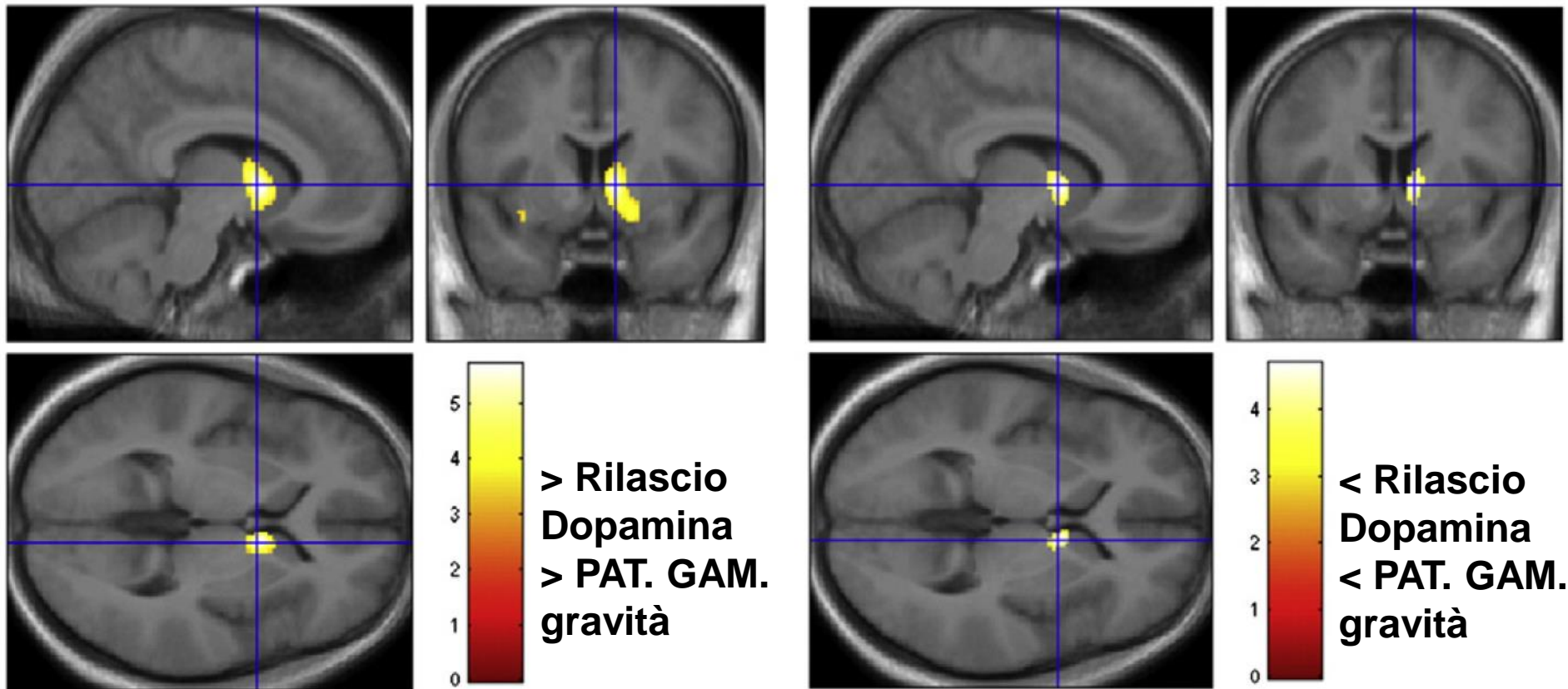
**questo squilibrio  
nei giocatori con  
problemi di gioco  
d'azzardo  
può far continuare il  
comportamento di  
gioco**

# Gambling patologico: maggiore ricompensa = maggiore gravità clinica

ALTA RICOMPENSA

Nucleo striato

BASSA RICOMPENSA

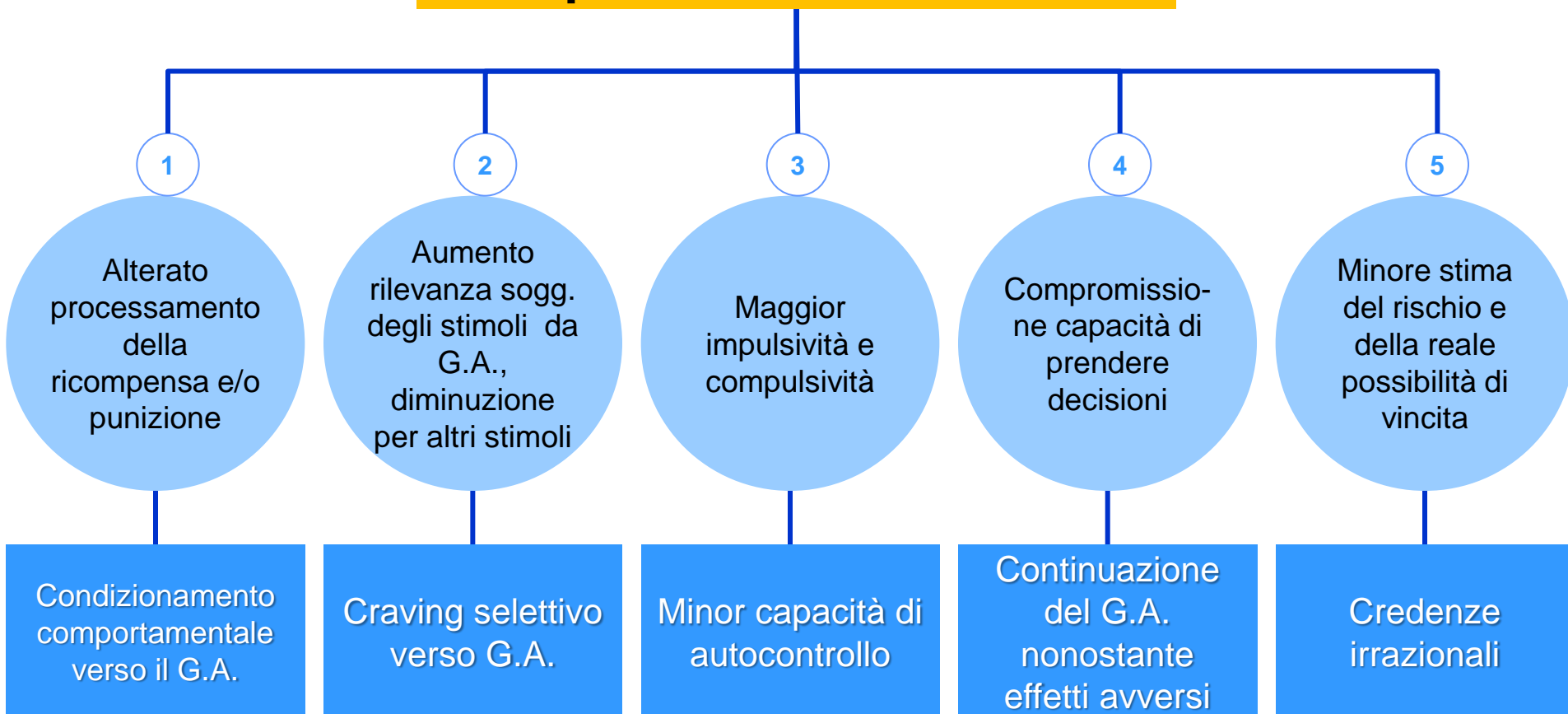


**Fig. 2.** Dopamine release during gambling. The results of SPM repeated measures ANOVA analysis overlaid on the average T1 weighted MRI image of the studied sample. a, b. Areas of decreased [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride  $\text{BP}_{\text{ND}}$  with height threshold  $T_{1,41} = 3.30$ . Red-yellow scale bars indicate the corresponding T values. a. Condition effect, high-reward versus control scan, statistical peak voxel at  $(-10\ 4\ 2)$ ,  $T_{\text{max}} = 5.71$ , cluster of 322 voxels =  $2576\ \text{mm}^3$ , FWE-corrected  $P = 0.002$ . b. Condition effect (low-reward versus control scan), statistical peak voxel at  $(-10\ 4\ 2)$ ,  $T_{\text{max}} = 4.68$ , cluster of 95 voxels =  $760\ \text{mm}^3$ , FWE-corrected  $P = 0.043$ .

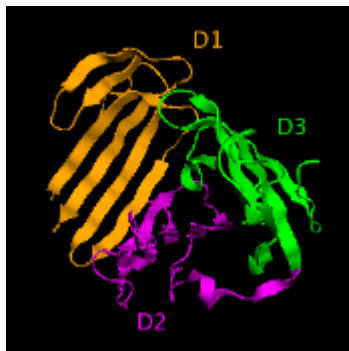


Van Holst RJ, 2010; Conversano, 2012

## Principali alterazioni dei processi cognitivo-comportamentali nel G.A.P.



# Recettori D1 e D2 e decisioni alterate dei soggetti durante le attività di gioco



- Alla PET I soggetti con GAP presentano densità inferiore dei recettori striatali D1 e D2 e mostrano:

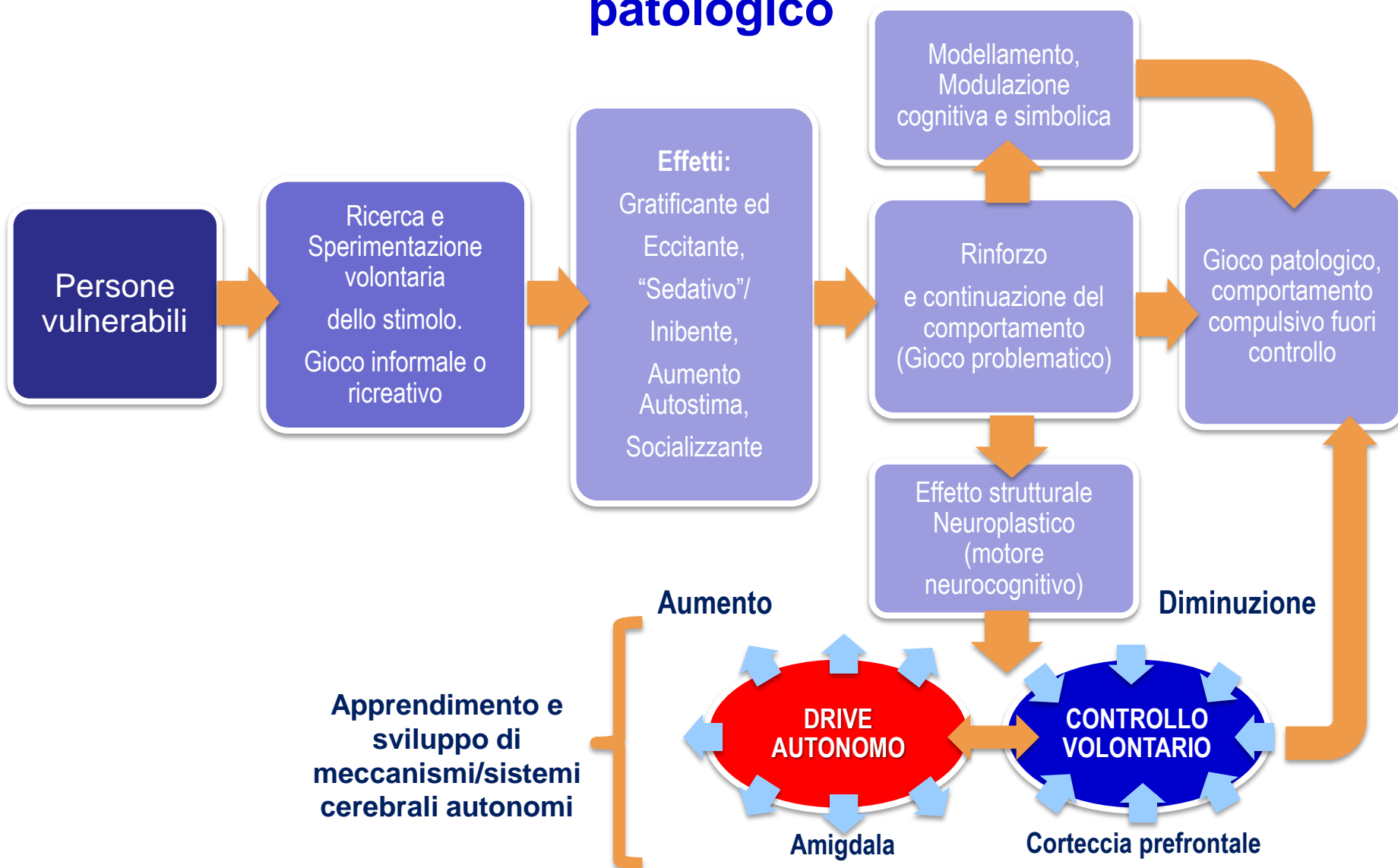


- alterazioni delle funzioni cognitive di valutazione (sovrastima delle basse probabilità di vincita e sottostima delle alte probabilità di perdita)
- difficoltà di dare peso alle decisioni durante le attività di gioco.

$$P(a) = \frac{\sum_{i=0}^{a-1} \left( \frac{1-p}{p} \right)^i}{\sum_{i=0}^{a+b-1} \left( \frac{1-p}{p} \right)^i}$$

([Takahashi H](#); [J Neurosci](#). 2010, [Winstanley CA](#), [Neuropsychopharmacology](#). 2011)

# Generazione e mantenimento del comportamento di gioco patologico





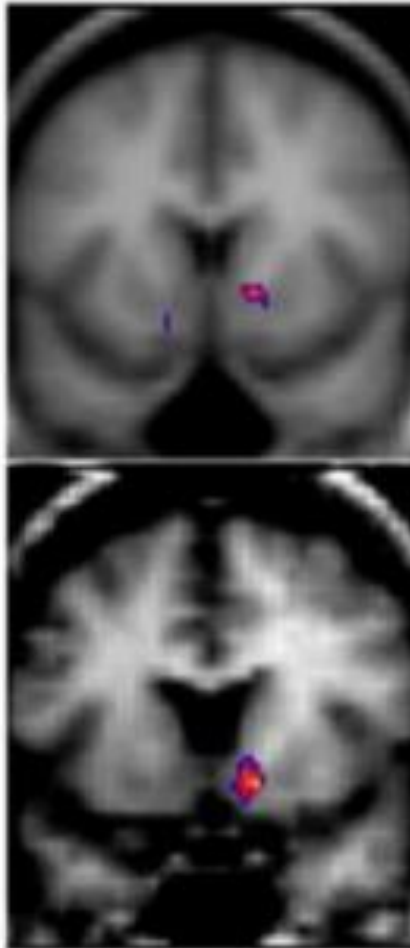
# Gambling e neuroimaging



# Questo è il tuo cervello con il Gambling

## **GAMBLING**

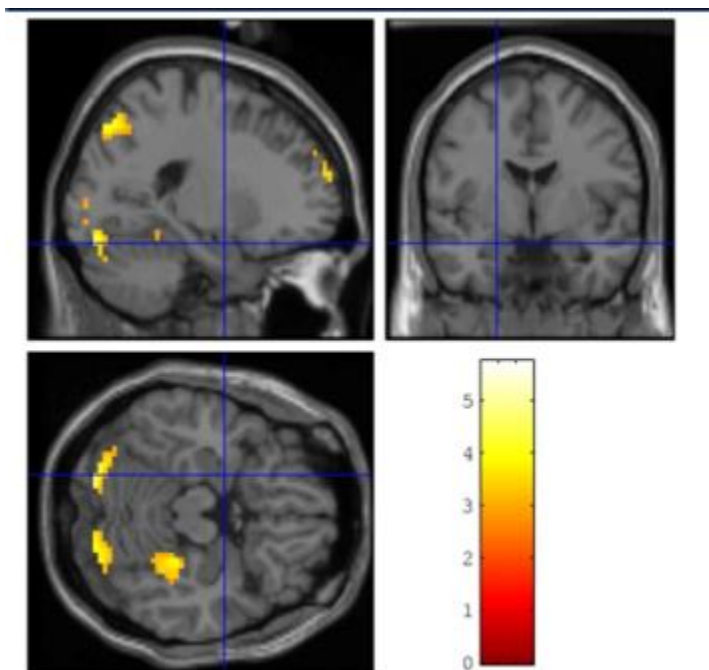
**fMRI di un  
soggetto che  
prevede un  
piccolo apporto  
di cocaina**



**fMRI di un  
soggetto che  
prevede una  
vincita in denaro  
in un gioco  
simulato**

**COCAINA**

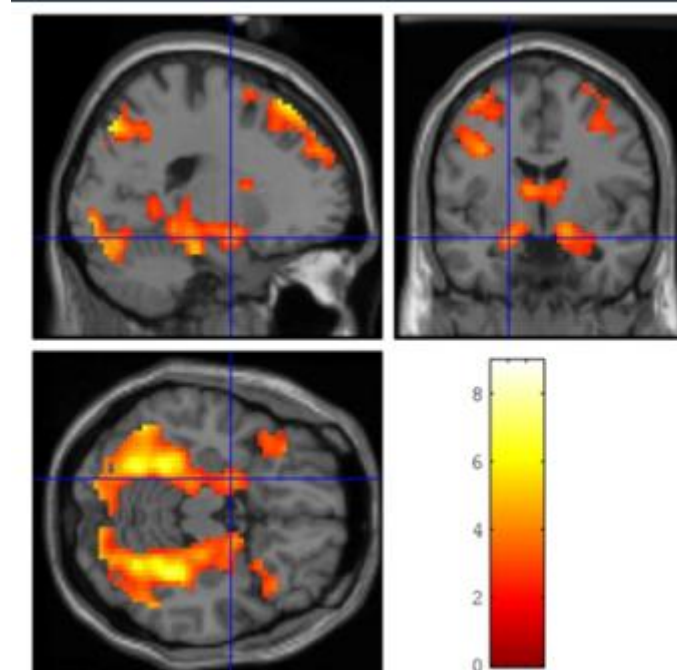
## Reazione allo stimolo nei gamblers



### Gruppo di Controllo

Via ventrale, dorsale rotta,  
Limbico: striato, ippocampo, amigdala

**Più desiderio: maggiore attivazione  
nelle aree limbiche**



### Gamblers Problematici

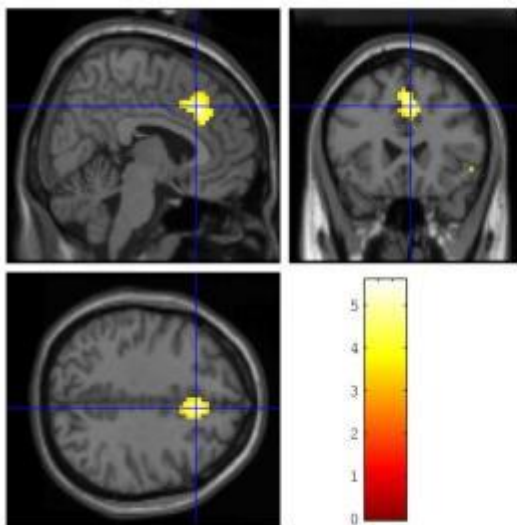
Goudriaan, De Ruiter, Veltman, Oosterlaan,  
van den Brink, 2009 (Addiction Biology)

**"Molto importante  
per la pubblicità del  
gioco d'azzardo "**

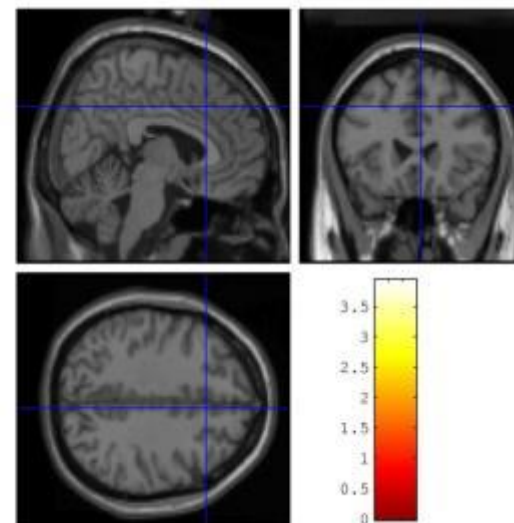
# Errore di monitoraggio

## Arresto del segnale di attività

### Meno attivazione in risposta agli errori



## Controlli



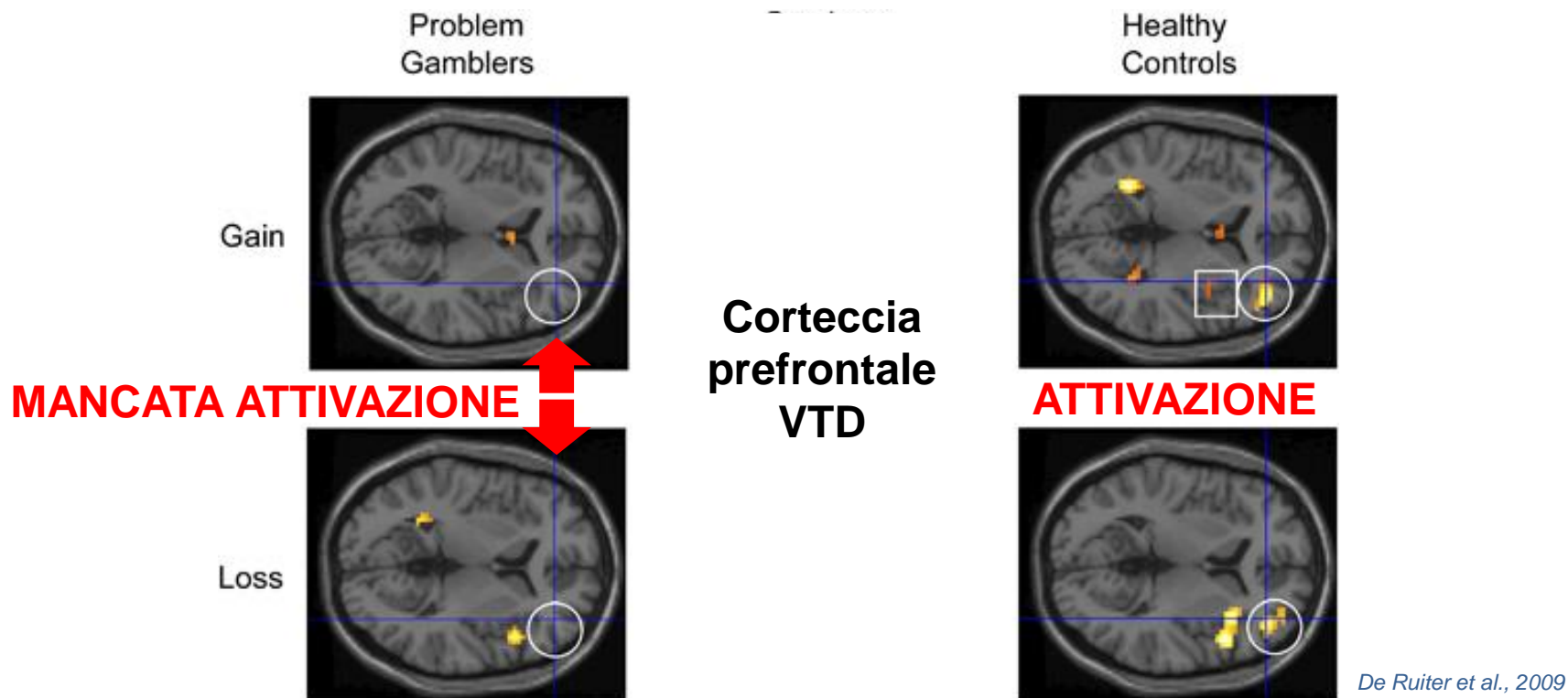
## Problem Gamblers

Significativamente inferiore l'attivazione dACC negli errori dei giocatori d'azzardo rispetto a soggetti con un normale controllo (figure)

Finding consistent with Potenza et al (2003) using Stroop Task comparing PG with NC

De Ruiter, Oosterlaan, Veltman, van den Brink, Goudriaan, 2012, *Drug Alc Dep*

# Guadagno monetario vs Perdita monetaria



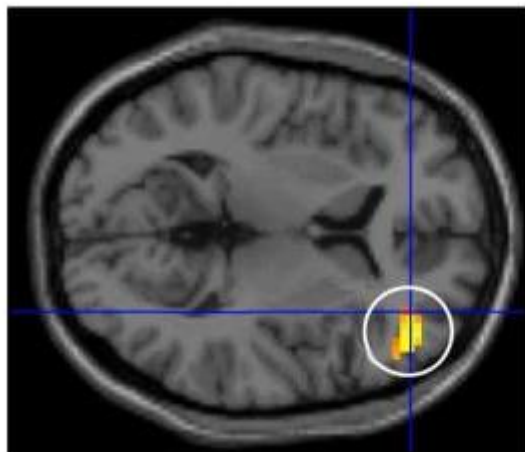
**Mancata attivazione della corteccia prefrontale ventrolaterale destra (VLPFC) sia in condizione di guadagno monetario che di perdita.**

Mancata attivazione della VLPFC destra durante la condizione di perdita monetaria nei soggetti fumatori. L'area nel quadrato indica invece l'iperattivazione dell'insula anteriore destra nei fumatori durante il guadagno monetario rispetto al gruppo di controllo

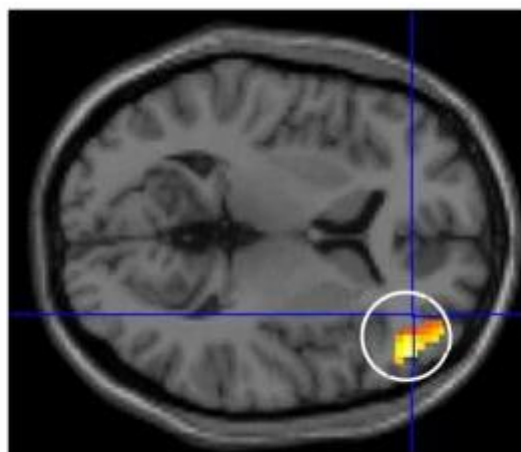


# Ricompensa

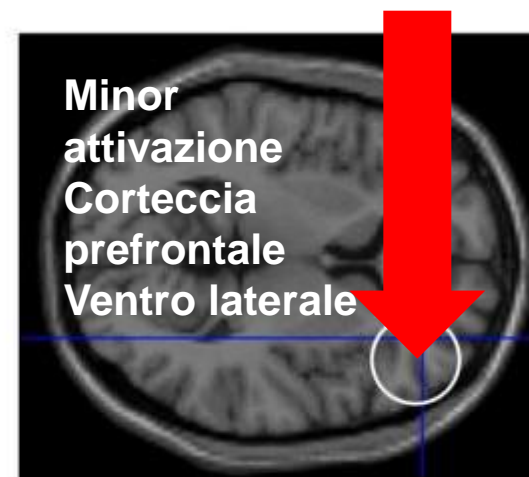
## Probabile inversione dell'attività di apprendimento



**Normale**



**Fumatori**



**Problem Gamblers**

Ricompensa associata con l'attivazione del VLPFC destro, Corteccia Occipitale/Parietale destra, Operculum Frontale destro, Nucleo Caudato Bilaterale e Regioni del Subtalamico

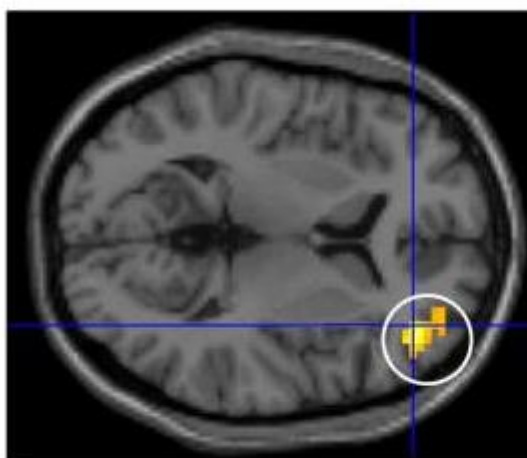
Significativa minor attivazione del VLPFC nei gamblers comparata con i fumatori e soggetti normali (figure)

Findings similar to studies by Reuter (2005) and Tanabe (2007) who found reduced activation in PG in the VMPFC, a structure incompletely covered in our study. Similar finding in OCD (Remijnse, 2006)!

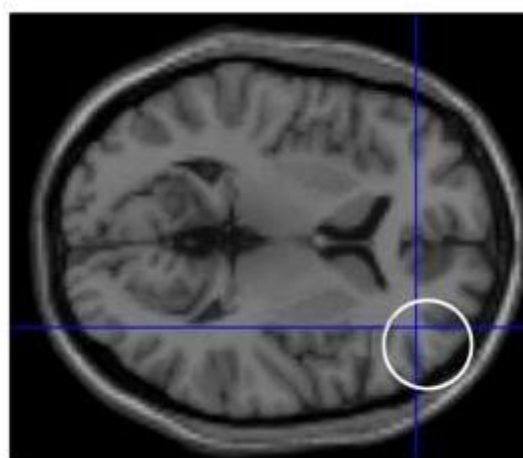
# Punizione

Probabile inversione dell'attività di apprendimento

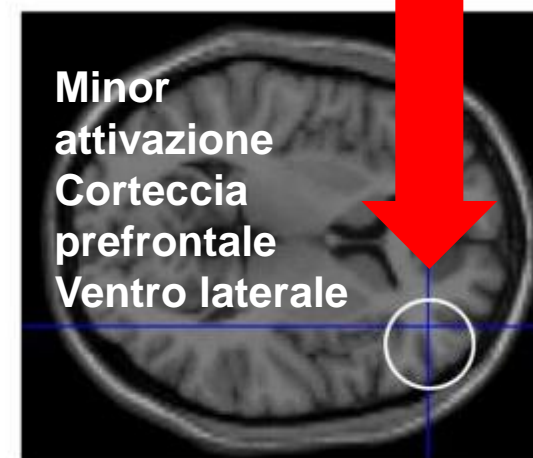
# Perdita



**Normale**



**Fumatori**



**Problem Gamblers**

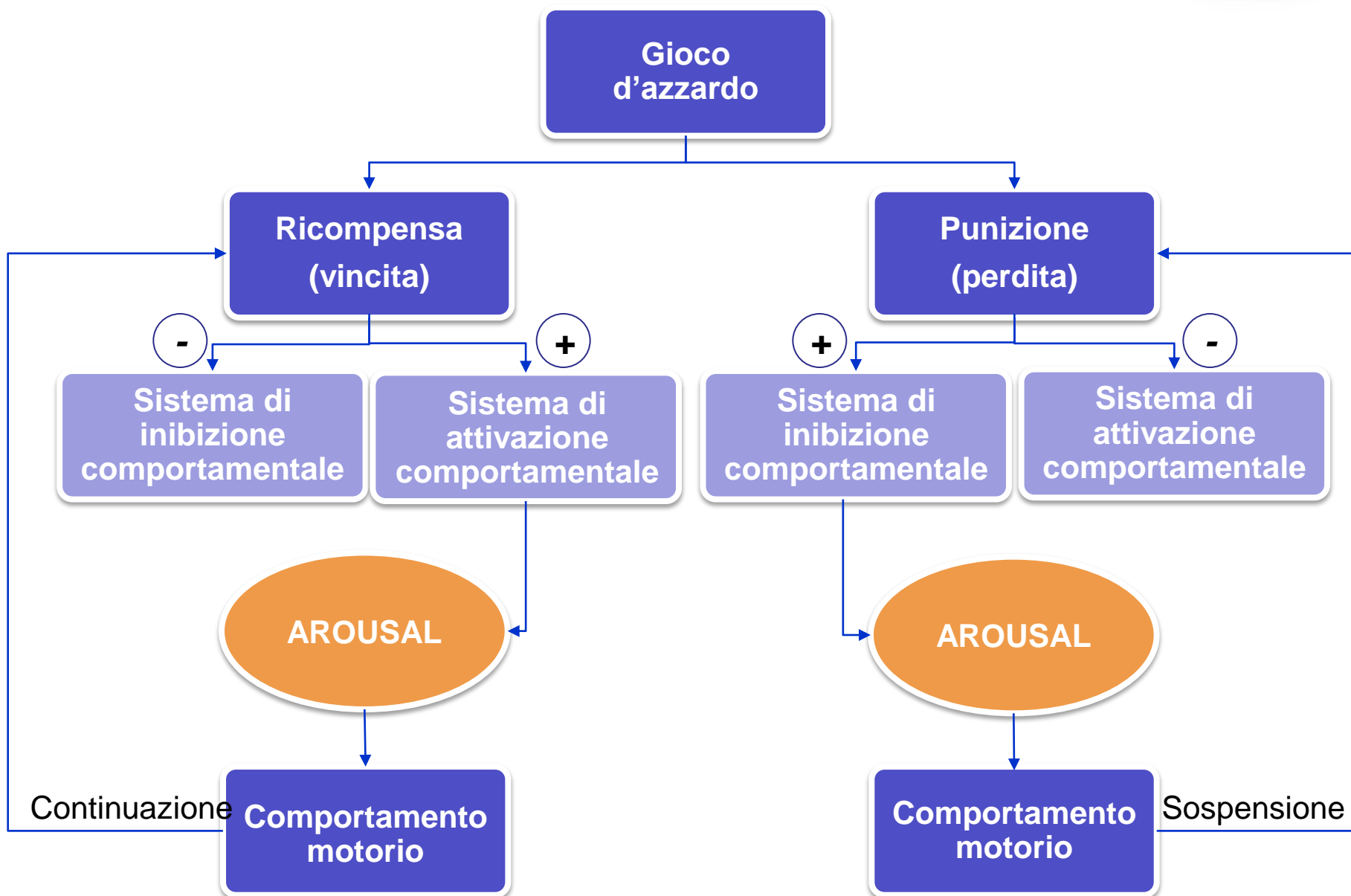
Perdita associata all'attivazione dell'Operculum frontale destro, Insula e Regione subtalamica

Significativa minor attivazione del VLPFC nei gamblers comparata con i fumatori e soggetti normali (figure)

## Arousal - definizione

Un aspetto molto importante nel passaggio tra il gioco ricreazionale, gioco problematico, gioco patologico è rivestito dall'arousal, cioè dall'intenzione volontaria del comportamento che può determinare pattern di gioco diversificati, e quindi più o meno a rischio, tra i soggetti vulnerabili e i soggetti normali.

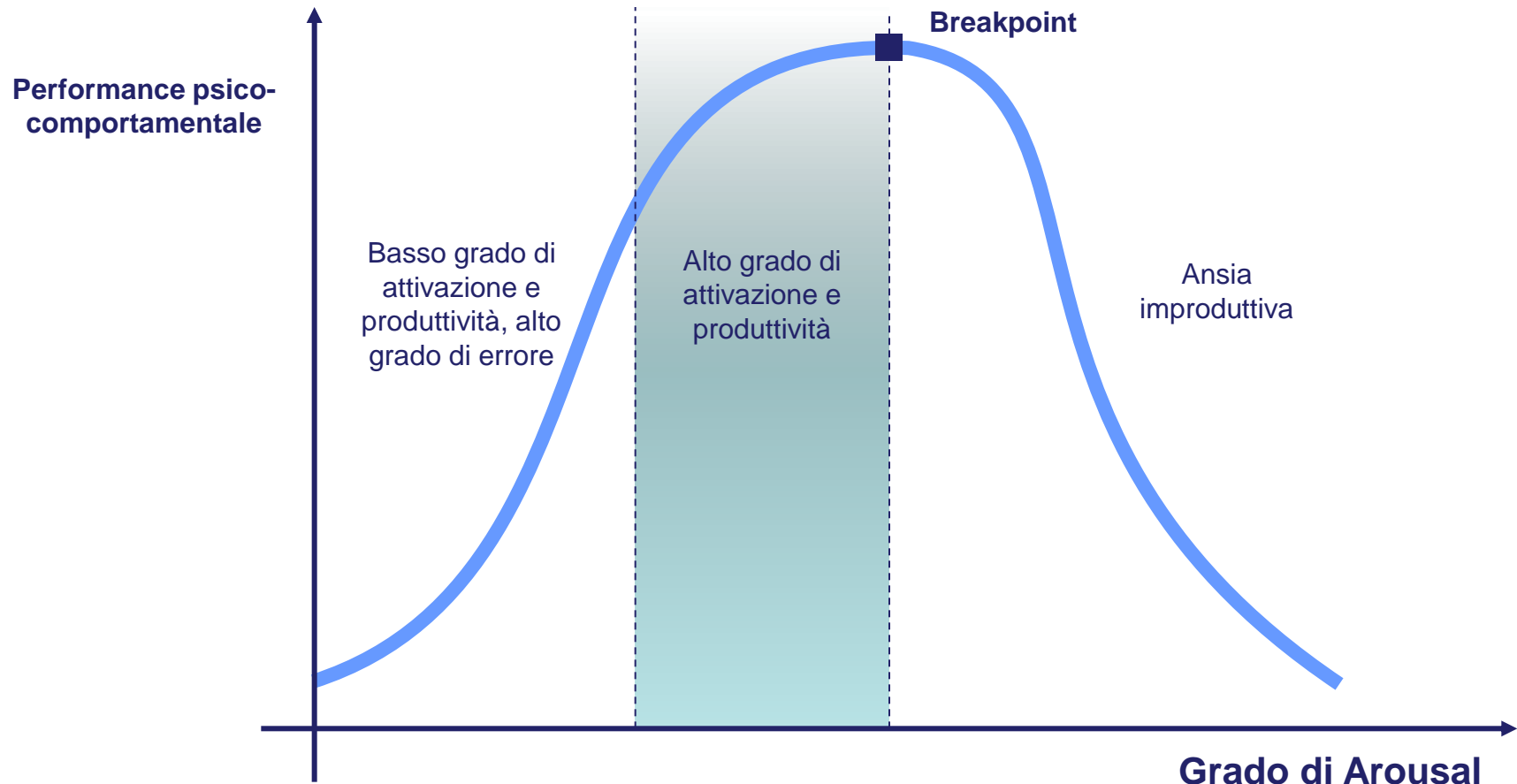
L'arousal autogeno può essere definito anche come il grado di intenzione volontaria del comportamento di un soggetto (autogenerato dall'individuo stesso) ed ha un importante significato soprattutto nella fase del gioco d'azzardo ricreativo e del gioco problematico. Infatti, è proprio la scelta volontaria della persona vulnerabile che lo porterà ad avvicinarsi al gioco d'azzardo, a sperimentarne gli effetti e a subirne, quindi, le conseguenze.







# Arousal Autogeno (grado di intenzione volontaria nel comportamento)

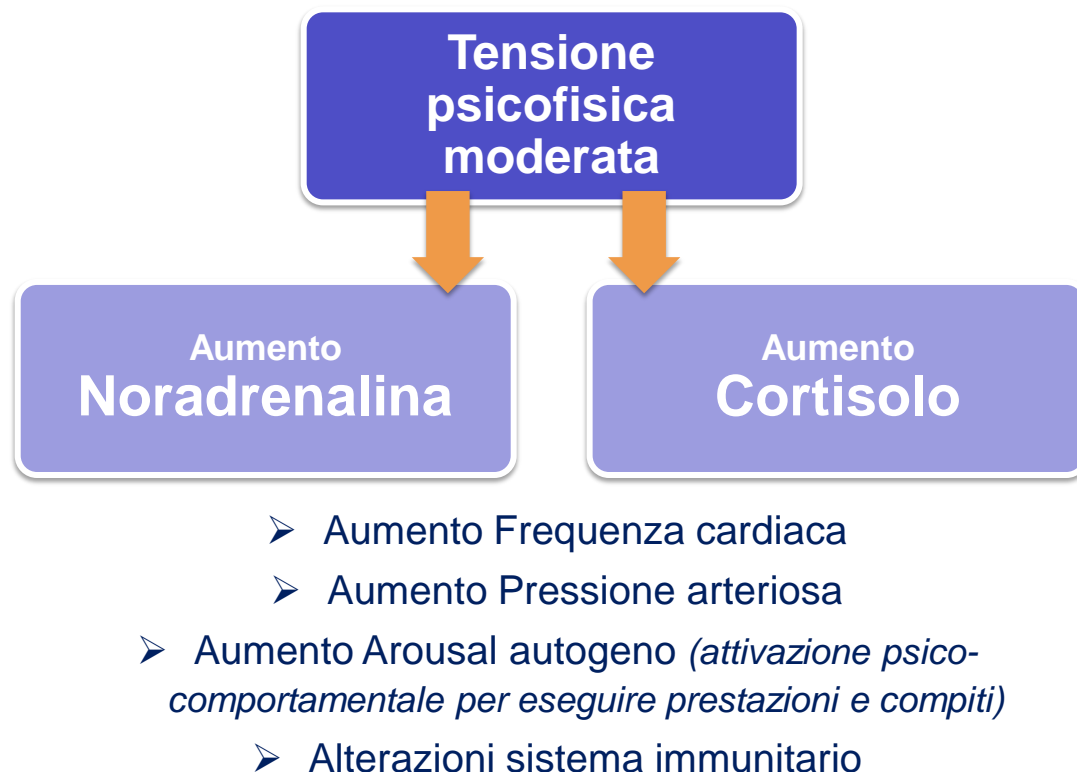


**Arousal:** Attivazione **autogenerata** psico-comportamentale per eseguire prestazioni e compiti che coinvolge le strutture cerebrali dell'attenzione e del controllo volontario (corteccia prefrontale, sistema adrenergico e serotoninergico) del comportamento



Sharpe L, Tarrier N, Schotte D, et al: The role of autonomic gambling arousal in problem gambling. *Addiction* 90: 1529-1540, 1995)

Meyer G, Hauffa BP, Schedlowsky M, et al: Casino gambling increase heart rate and salivary cortisol in regular gamblers. *Biol Psychiatry* 48: 948-953, 2000





# Grazie per l'attenzione



**Giovanni Serpelloni – M.D.**  
Head Antidrug Policy Department

[g.serpelloni@governo.it](mailto:g.serpelloni@governo.it)